

**Медицински факултет
Универзитет у Крагујевцу
Крагујевац**

**ИЗБОРНОМ ВЕЋУ
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА**

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, од 13.01.2010. године бр. 01-9413/3-3 именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације мр сц. мед. др Николе Ризнића, под називом:

„УТИЦАЈ АНТИДЕПРЕСИВА НА ХОМЕОСТАЗУ КОШТАНОГ ТКИВА“

На основу одлуке Изборног већа, комисија у саставу:

1. Проф. Др Славица Ђукић Дејановић, председник
2. Проф. Др Драган Миловановић, потенцијални ментор
3. Проф. Др Момир Миков, члан

доставља следећи

ИЗВЕШТАЈ

I. Биографски подаци

Кандидат мр Никола Ризнић, испуњава све услове предвиђене Законом о Универзитету и Статутом Медицинског факултета за израду докторске дисертације.

A. Лични подаци

Кандидат, др Никола Ризнић, магистар медицинских наука, рођен је у Београду 07.12.1977. Основну и средњу школу завршио је у Крагујевцу и за обе је носиоцу Вукове дипломе. Медицински факултет у Крагујевцу уписао је школске 1996/97., а студије завршио 2003. године. Просечна оцена је била 8,66. По завршетку студија одслужио је војни рок 2004. године у ШРО санитарска служба. Радио је у Гарнизонској амбуланти у Крагујевцу три године као лекар опште праксе са чином поручника. Последипломске магистарске студије уписао је школске 2003/04. године на смеру за клиничку и експерименталну фармакологију, Медицинског факултета у Крагујевцу. Магистарски рад одбранио је 2007. са темом „Фармакоекономски аспекти употребе латанопроста у поређењу са тимололом у лечењу примарног глаукома отвореног угла“. Од 20.11.2007. године налази се на последипломским студијама облика специјализације из Интерне медицине на Војномедицинској академији у Београду.

Б. Научно истраживачки рад

Континуирани научно истраживачки рад др Николе Ризнића огледа се у учешћу у истраживањима и публикавању радова.

В. Списак радова

В-1. Рад у домаћем часопису:

1. Riznić N, Petrović M, Jevtović I, Kocić S, Arsić D i Milovanović DR. Farmakoeкономска анализа лећења примарног глаукома отвореног угла у клиничкој пракси. Pons 2008; 5(13): 6-14. Није на листи МНО.

В-2. Магистарски рад:

2. Ризнић Н. Фармакоекономски аспекти употребе латанопроста и поредјењу са тимололом у лечењу примарног глаукома отвореног угла. Магистарски рад. Крагујевац: Медицински факултет у Крагујевцу, 02. Мар 2007. М72, 3 бода

II. Подаци о предложеној теми

Метаболичка обољења коштаног ткива настају због неравнотеже у коштаном промету, што доводи до промена у структури, јачини и маси коштаног ткива. Коштану масу могуће је измерити помоћу денситометријских техника. Међутим одређивање молекулских параметара метаболизма коштаног ткива корисно је за откривање динамичких промена у самој метаболичкој неравнотежи. Одређивање биохемијских маркера коштаног метаболизма, као и минерала који улазе у састав коштаног ткива омогућава ближе разумевање патолошких механизма који су укључени у формирање и ресорпцију кости. Најважнија крајња консеквенца поремећеног метаболизма костију код особа које се лече антидепресивима би била остеопороза. Остеопороза је најчешће метаболичко обољење коштаног ткива које захвата милионе људи широм света и доводи до високих трошкова у здравственом систему. Познато је да примена појединих лекова укључујући глукокортикоиде, антиконвулзивне лекове, антациде, хепарин, цитотоксичне лекове и литијум праћена повећаним ризиком за настанак остеопорозе. Велики број савремених студија показује честу повезаност примене антидепресива и настанка остеопорозе код особа оболелих од депресије. Резултати појединих истраживања указују да серотонин игра потенцијално важну улогу у физиологији кости, модулирањем склетних ефеката паратхормона и механичке стимулације. Два недавна истраживања су открила повећан проценат губитка коштане масе код старијих мушкараца и жена које узимају ССРИ антидепресиве. Такође, недостатак коштане масе пронађен у групи депресивних, клинички је био значајан и упоредив са оним резултатима установљених фактора ризика за остеопорозу, као што је смањено уношење калцијума и пушење. На основу досадашњих резултата већег броја студија може да се закључи да ниска густина коштане масе која је присутна код жена у пременопаузи са великом депресијом може да буде не само последица конвенционалних, познатих етиопатогенетских фактора већ и чињенице да особа болује од депресије било да је фактор ризика сама болест или антидепресиви. Иако постојећа литература сугерише да постоји утицај антипсихотика на метаболизам коштаног ткива, ближи механизми нису довољно истражени а постојећи подаци су контрадикторни и неусаглашени. Зато је циљ ове студије одређивање плазматских концентрација калцијума, хормона који регулишу његов метаболизам (РТН, калцитонин и витамин Д), магнезијума, фосфора и неких од параметара метаболизма коштаног ткива (остеокалцина, проколаген тип I пропептида, ALP-а, β -cross-laps) ради стицања ближег увида у утицај антипсихотика на метаболизам коштаног ткива.

Циљеви и хипотезе

Циљ ове студије је да истражи динамику промена репрезентативних биохемијских маркера коштаног метаболизма ради ближег разумевања патолошких механизма који су укључени у формирање и ресорпцију кости код особа изложених дејствуантидепресива.

Главни циљеви студије су:

1. Одредити серумске концентрације: калцијума, магнезијума, фосфора и албумина
2. Одредити концентрације: пролактина, РТН, калцитонина, витамина Д3
3. Одредити концентрације биохемијских маркера метаболизма коштаног ткива: остеокалцина, проколаген тип I пропептида, унакрсно везаног телопептида колагена типа I (β -Cross Laps) и активности алкалне фосфатазе (ALP)
4. Одредити концентрацију калцијум везујућег протеина- протеина С100Б

Хипотезе истраживања везане су за ове специфичне циљеве:

1. Антидепресиви доводе до промене концентрације биохемијских маркера метаболизма коштаног ткива
2. Антидепресиви доводе до промене концентрације калцијума и хормона који регулишу ниво калцијума
3. Међу антидепресивима постоје разлике у утицају на измерене параметре

Испитаници и метод

Студија је дизајнирана као проспективно, експериментално истраживање у области биохемијске фармакологије. За истраживање ће се користити узорци крви болесника лечених антидепресивима на Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац а који су у поступку редовног, рутинског лечења достављани ради биохемијске дијагностике у Службу за биохемију. У свим узорцима који буду укључени у студију одређиваће се серумске концентрације релевантних параметара, који су груписани у следеће категорије: јони (калцијум, фосфор, магнезијум), ензими (серумска и коштана алкална фосфатаза), протеин серума (албумин), хормони (пролактин, калцитонин, витамин Д3, паратхормон), пептиди и протеини костију (остеокалцин, проколаген, аминотерминални унакрсно везани телопептида колагена, тип I) и калцијум-везујући протеин (протеин С100Б). Сва испитивања вршиће се у Служби за лабораторијску дијагностику и Центру за Нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац.

У анализи прикупљених података користиће се методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе. Као примарна варијабла истраживања ће се користити вредност површине испод криве (АУЦ, енгл. „area under the curve“) за вредности сваког од појединачних параметара (нумеричке, континуиране варијабле) која ће бити одређена применом трапезоидног правила.

Примарни исход биће промена АУЦ у односу на хипотетичку екстензију базалне вредности, стандардизовано за период од једне (прве) недеље. Поред примарног, у даљој статистичкој анализи ће се користити различити други, секундарни исходи, у зависности од квалитативних и квантитативних карактеристика добијених података. Такве методе укључују, али не ограничавају се на анализу варијансе ради поређења резултата из вишеструких узорака или код међусобне компарације дејстава три антидепресива. Посебно, дихотомном трансформацијом вредности параметара (нпр. пораст параметара изнад одређеног перцентила, одсуство таквог пораста) омогућиће се анализа утицаја и других релевантних фактора („confounding“) као што су пол, старост, дијететске навике, придружени

други лекови и болести од значаја и друго. У ове сврхе ће бити коришћена бинарна мултипла логистичка регресија. За статистичку анализу ће бити коришћен одговарајући статистички софтвер, СПСС. Вредности АУЦ ће бити одређене коришћењем Микрософт Ексцел програма уз употребу одговарајућег софтверског додатка („adds-in“) - „PK Functions for Microsoft Excel“. У зависности од типа расподеле прикупљених података и конкретног временског тока статистички прорачун може да укључи и друге одговарајуће параметарске и непараметарске методе у смислу тестирања хипотезе или утврђивања корелације међу варијаблама

Студија ће се спроводити као академско, непрофитно, експериментално истраживање, уз одобрење надлежног етичког одбора (Етички одбор Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу). За експериментални рад ће се користити узорци серума болесника добијени у поступку рутинског лечења (према захтеву надлежног психијатра). Студијска документација и узорци серума неће садржавати податке у вези персоналног идентитета болесника. Податке из историја болести ће прикупљати истраживач, магистар медицинских наука, специјализист интерне медицине, обавезан професионалном тајном. За спровођење предвиђених студијских биохемијских анализа у Служби за лабораторијску дијагностику и Центру за нуклеарну медицину, као и увид у историје болести Клинике за психијатрију биће затражена претходна сагласност надлежних руковођилаца.

Очекивани резултати и значај студије

Очекује се да ће студија дати детаљан увид у промену серумских концентрација калцијума, хормона повезаних са његовим метаболизмом и биохемијских параметара метаболизма коштаног ткива, што ће имати практични значај.

С једне стране, резултати студије ће осветлити ближи механизам утицаја антидепресива на метаболизам коштаног ткива, а са друге, створиће услове за планирање с једне стране даљих циљаних истраживања као и друге превентивне стратегије.

С обзиром да су подаци у доступној литератури оскудни и често контраверзни, очекује се да ће резултати студије представљати оригинални допринос у области расветљавања механизма и значаја дејства антидепресива на метаболизам коштаног ткива.

III. Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег рада, кандидат, мр сц. мед. др Никола Ризнић, испуњава све услове прописане Статутом Факултета и Законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања и методологија јасно дефинисани.
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација, мр сц. мед. др Николе Ризнића указати да постоји статистички значајан утицај појединих фактора ризика на хомеостазу коштаног ткива.
4. С обзиром да је истраживањем предвиђена анализа већег броја фактора ризика шире популације болесника Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да донесе одлуку о прихватању предлога теме докторске дисертације кандидата мр сц. мед. др Николе Ризнића, уз захтев за корекцијом наслова теме тако да се уместо наслова „УТИЦАЈ АНТИДЕПРЕСИВА НА ХОМЕОСТАЗУ КОШТАНОГ ТКИВА“ предложи наслов „ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ПОРЕМЕЋАЈЕ ХОМЕОСТАЗЕ КОШТАНОГ ТКИВА КОД БОЛЕСНИКА СА ДЕПРЕСИВНИМ И АНКСИОЗНИМ ПОРЕМЕЋАЈИМА“ као и за одговарајућом модификацијом дизајна у смислу ближег прецизирања популације болесника који се укључују, фактора ризика који се код њих истражују и очекиваних сазнања који из тога проистичу.

Предлог ментора

За ментора докторске дисертације Комисија предлаже проф. Др Драгана Миловановића, ванредног професора Медицинског факултета у Крагујевцу.

У Крагујевцу, 12.03.2010.

К о м и с и ј а

Проф. Др Славица Ђукић Дејановић, председник
Редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу
Научна област: Психијатрија

Проф. Др Драган Миловановић, члан
Ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу
Научна област: Фармакологија и токсикологија

Проф. Др Момир Миков, члан
Редовни професор Медицинског факултета у Новом Саду
Научна област: Фармакологија и токсикологија